

Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger und J. R. Rüttner)
Arbeit unter Leitung von Prof. Chr. Hedinger

**Primärer Hyperparathyreoidismus und
papilläres Schilddrüsenkarzinom**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MARCO UEHLINGER
von Schaffhausen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger.

Zürich 1975

1976

Schwabe & Co • Verlag • Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507208_0052

Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger und J. R. Rüttner)
Arbeit unter Leitung von Prof. Chr. Hedinger

**Primärer Hyperparathyreoidismus und
papilläres Schilddrüsenkarzinom**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MARCO UEHLINGER
von Schaffhausen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1975

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
105. Jahrgang 1975, Nr. 46, Seite 1547-1552

Zusammenfassung. Anhand einer Beobachtung wird auf die wenig bekannte Kombination eines primären Hyperparathyreoidismus mit papillärem Schilddrüsenkarzinom hingewiesen. Die Beobachtung betrifft eine 70jährige Patientin, bei der sich im Alter von 66 Jahren erstmals Zeichen eines Hyperparathyreoidismus manifestierten. Bei der ersten Operation wurde aber kein Epithelkörperchenadenom, sondern als Zufallsbefund ein papilläres Schilddrüsenkarzinom gefunden. Erst zwei Jahre später gelang es, ein Hauptzelladenom eines Epithelkörperchens operativ zu entfernen. Die damals durchgeführten Knochenbiopsien ergaben Zeichen einer ausgeprägten Fibroosteoklasie des Skeletts, gleichzeitig aber auch Hinweise auf eine Osteomalazie, Veränderungen, die wahrscheinlich auf die Folgen einer früher durchgeführten Magenoperation zurückzuführen sind. Vier Jahre nach der ersten Manifestation des Hyperparathyreoidismus starb die Patientin an einer Hirnblutung infolge Metastasen des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Kombinationen von Schilddrüsenkarzinomen mit Epithelkörperchenhyperplasien oder -adenomen sind

relativ häufig, meist handelt es sich aber um medulläre, d. h. calcitoninbildende Schilddrüseneschwülste. Dagegen ist das Vorkommen von papillären Schilddrüsenkarzinomen bei Hyperparathyreoidismus ungewöhnlich. Es scheint sich aber um eine typische, wenn auch vorläufig pathogenetisch ungeklärte Kombination zu handeln.

Summary. The case is reported of a 70-year-old female patient with primary hyperparathyroidism and papillary thyroid carcinoma. At the age of 66, the patient had symptoms of hyperparathyroidism and underwent surgery. The operation revealed no adenoma of the parathyroids; instead, by coincidence, a papillary thyroid carcinoma was discovered. The patient was operated on again 2 years later, and only then was a principal cell adenoma of the parathyroids found and removed. Bone biopsies performed at the same time revealed distinct signs of fibroosteoclasia as well as signs of osteomalacia, probably consequent on a former operation of the stomach. Four years after the first symptoms of hyperparathyroidism the patient died of encephalorrhagia due to a brain metastasis of the papillary thyroid carcinoma. Combinations of hyperparathyroidism with thyroid cancers are relatively frequent. In most of these cases the thyroid carcinoma is a medullary (calcitonin producing) carcinoma, whereas papillary carcinomas are rather unusual. It nevertheless seems to be a typical combination, although its pathogenesis is not yet clear.

Epithelkörperchenhyperplasien oder -adenome bei medullären Schilddrüsenkarzinomen sind nicht ungewöhnlich. Sie werden als Folge adaptiver Vorgänge an den durch das medulläre Karzinom ausgelösten Hypercalcitonismus oder als Ausdruck einer endokrinen

¹ Arbeit unter Leitung von Prof. CHR. HEDINGER

Polyadenomatose gedeutet. Weniger bekannt und pathogenetisch vorläufig auch ungeklärt sind dagegen Kombinationen von Hyperparathyreoidismus mit papillären Schilddrüsenkarzinomen. Anhand einer entsprechenden Beobachtung sollen diese Probleme deshalb kurz geschildert werden.

Eigene Beobachtung

70jährige Frau, geb. 1894 (AZ 419/64).

Krankheitsverlauf: Familienanamnese unauffällig, keine Heredopathien. Mit 13 Jahren Lungen- und Brustfellentzündung, mit 18 Jahren Appendizitis und Bauchfellentzündung. Später gesund, zwei Kinder. Seit dem 65. Altersjahr zunehmende Schwäche, Inappetenz, Gewichtsabnahme von 30 kg in einem Jahr.

Ein Jahr später, mit 66 Jahren, Spitaleinweisung der schwerkranken, stark abgemagerten, exsikkotischen Frau wegen Verdachts auf Magenkarzinom in das Krankenhaus Neumünster². Körpergewicht 40,3 kg. Leichte Struma. Herz nach links verbreitert, mit systolischem Geräusch. Blutdruck 160/90 mm Hg, Puls 74/min, regelmässig. Druckschmerz im mittleren Oberbauch. Leber und Milz nicht vergrößert. Skelett symmetrisch, nicht druckempfindlich, Reflexe lebhaft.

Laborwerte: Blutsenkungsgeschwindigkeit 8 mm, Hämoglobin 68%, Leukozyten 5500/mm³ mit normaler Verteilung, Eiweiss 6,3 g%, Na, Cl, K und Alkalireserve normal. Ca 13,2 und 13,8 mg% (normal 9–11 mg%), anorganisches Phosphat 2,9 und 3,9 mg% (normal 2,5–3,5 mg%), alkalische Phosphatase 10,2 und 11,3 BE (normal 1–4,5 BE), Rest-N 36 mg% (normal 25–45 mg%), Phenolrotprobe 28%/2 Std. (normal 70–80%/2 Std.), Ca-Ausscheidung im Urin 635 mg/24 Std. (normal 100–300 mg/24 Std.), nach Ca-freier Diät 426 mg/24 Std. (normal unter 150 mg/24 Std.). Urin: spezifisches Gewicht 1005, Eiweiss in Spuren. Röntgenuntersuchung: hochgradige Magenausgangsstenose; normale Schädelkalotte und Sella turcica, Kiefer atrophisch, zahnlos, keine periostalen Usuren an den Phalangen. Diagnose: *primärer Hyperparathyreoidismus*, wahrscheinlich maligne Pylorusstenose.

Operative Epithelkörperchenrevision: Grosse Struma, am unteren Pol des rechten Lappens ein haselnussgrosses Knötchen, das mit der Umgebung stark verwachsen ist. Die Schnelluntersuchung ergibt ein Karzinom, weshalb die Schilddrüse subtotal entfernt wird. Trotz vollständiger Revision der Halsgegend bis zum Aortenbogen kein Parathyreoidadenom nachweisbar. Die definitive histologische Diagnose des Strumaresektates lautet: *multilokuläres papilläres Schilddrüsenkarzinom* mit regionären Lymphknotenmetastasen.

Zehn Tage später Magenresektion nach Billroth I: Man stellt histologisch nur ein vernarbtes Magengeschwür fest.

Kontrolluntersuchung 5 Monate später: ordentlicher Allgemeinzustand, Körpergewicht 49,9 kg, keine Skelettschmerzen. Laborwerte: Blutsenkung 9 mm, Hämoglobin 64%, Leukozyten 5200/mm³, Ca 10,8 und 11,9 mg%, anorganisches Phosphat 2,9 und 2,7%, alkalische Phosphatase 24,3 und 25,1 BE, Phenolrotprobe 18%/2 Std., Grundumsatz +18%. Es wird angenommen, dass weiterhin ein primärer Hyperparathyreoidismus besteht. Von einer zweiten Operation wird aber in Anbetracht des guten Allgemeinzustands abgesehen. In der Folgezeit fühlt sich die Patientin recht wohl.

Zwei Jahre nach der Strumektomie, in ihrem 68. Altersjahr, nimmt die Patientin erneut an Gewicht ab, sie hat Schmerzen am rechten Arm und am Hals und stellt eine indolente Schwellung im Bereich des rechten Sternoklavikulargelenks fest. Erneute Spitaleinweisung. Jetzt birnengrosser Tumor am Hals rechts, der mit der Unterlage und Trachea stark verwachsen ist. In der rechten Supraklavikulargrube zwei haselnussgrosse, derbe Knötchen und ein mandarinengrosser Knoten im Bereich des rechten Sternoklavikulargelenks.

Laborwerte: Blutsenkung 6 mm, Hämoglobin 64%, Leukozyten 3500/mm³, Ca 13,1 mg%, anorganisches Phosphat 3,0 und 3,3 mg%, alkalische Phosphatase 33 und 48 BE, Rest-N 35 mg%, Phenolrotprobe 27%/2 Std., Ca-Ausscheidung 272 und 310 mg/24 Std. Schilddrüsenfunktion: proteingebundenes Jod im Serum 5,7 µg% (normal 3,9–8 µg%), Grundumsatz +46%. Szintigramm: gesteigerte Aktivität über Rezidivstrumaknoten rechts. Die ausserhalb der Schilddrüse gelegenen Knoten speichern kein Radiojod. Röntgenaufnahme des Schädels: Sklerose der Tabula interna und Auflockerung der Tabula externa in kurzen Spiculae, Bürstenschädel. Wirbelsäulenaufnahme: Spongiosazeichnung der Wirbel verwaschen. *Knochenbiopsie der Schädelkalotte und des Beckenkamms:* Fibroosteoklasie und Osteomalazie. *Probeexzision aus dem Klavikularknoten:* Metastase des papillären Schilddrüsenkarzinoms.

Darauf «neck dissection» mit Versuch der totalen Entfernung des Tumorgewebes. Am oberen Pol des Schilddrüsenkarzinomrezidivs wird ein haselnussgrosses, gut abgrenzbares, abgekapseltes Knötchen exstirpiert, welches sich histologisch als ein *vorwiegend soliden Epithelkörperchenadenom* erweist. Calcium präoperativ 12,0 mg%, postoperativ sofort auf 9 mg%, in den folgenden Tagen bis auf 5,5 mg% absinkend, ohne dass Tetaniesymptome auftreten. Es werden Calcein und Calcium per os und in Infusion gegeben. Der Calciumspiegel steigt langsam auf 8 mg% an, die Patientin erholt sich allmählich.

Ein Jahr später, im 69. Altersjahr, werden weitere supraklavikuläre und axilläre Metastasen entfernt. Laborwerte: Ca 8 mg%, anorganisches Phosphat 4,7 mg%, alkalische Phosphatase 5,3 BE, Phenolrotprobe 42%/2 Std., Ca-Ausscheidung 77 mg/24 Std. Röntgenaufnahme des Schädels: zunehmende Verdichtung der Schädelkalotte, besonders im Bereich des Stirnbeins und der Hinterhauptschuppe, zunehmende Sklerose der Tabula interna und externa.

Ein halbes Jahr später erneute Spitalaufnahme zur Radiojodbehandlung und perkutanen Telekobalttherapie der lokalen infraklavikulären und axillären Metastasen. Zwei Monate später plötzlicher Bewusstseinsverlust, tiefes Koma und Tetraplegie, hämorrhagischer Liquor, Tod nach einigen Stunden im 70. Altersjahr.

Autopsie (AZ 419/64 auszugsweise)

Hauptbefunde. – Kombination eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit Parathyreoidadenom und primärem Hyperparathyreoidismus.

Status 4 Jahre nach Entfernung eines papillären Schilddrüsenkarzinoms und lokaler Lymphknotenmetastasen. Status nach mehrmaligem Entfernen von Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen. Erneuter, dattelgrosser Lokalrezidivknoten rechts. Grobknotige Metastasen in den supraklavikulären und axillären Lymphknoten. Hühnereigrosse Hirnmetastase im rechten Okzipitallappen mit perifokaler Enzephalorrhagie und Durchbruch der Blutung in den Subduralraum. Hirnödeme (1650 g). Blutungen in Pons und Hypophyse.

Status 2 Jahre nach Entfernung eines *vorwiegend soliden Hauptzelladenoms* der rechten oberen Parathyreoida mit primärem Hyperparathyreoidismus und Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen. Rekalzifizierung des Skeletts mit mässiger Restosteoporose. Geringe Nephrokalzinose.

Status 4 Jahre nach Magenresektion (Billroth I) wegen präpylorischer Ulkusnarbe. Cholelithiasis.

Einzelheiten der Sektionsbefunde, restliches endokrines System. – Die Hypophyse ist makroskopisch und mikroskopisch unauffällig, abgesehen von einer Blutung im Zusammenhang mit den Hirn- und Subduralblutungen. Trotz sorgfältiger Kontrolle konnten anlässlich der Autopsie keine weiteren Epithelkörperchen mehr gefunden werden. Der Schilddrüsentumor entspricht histologisch dem operativ entfernten Primärtumor und seinen Metastasen. Die Nebennieren zeigen beidseits eine knotige Hyperplasie der Rinde.

Biopsien

Papilläres Schilddrüsenkarzinom. – Primärtumor (HP 4970/60): Makroskopisch ein 95 g schweres, knotiges Strumaresektat. Schnittfläche teils hämorrhagisch, teils ockerfarbig mit einer unscharf begrenzten, gelb-weißen, derben Partie. Mikroskopisch Knoten mit

² Den damaligen Chefärzten, Dr. P. HÄBERLIN und Prof. F. KOLLER, danke ich für die Überlassung der klinischen Daten, Herrn Prof. E. UEHLINGER, Zürich, für seine Beratung.

vorwiegend grossen, kolloidgefüllten Follikeln, die ein abgeplattetes Epithel aufweisen. An mehreren Stellen zwischen und in den Knoten infiltrativ wachsendes Tumorgewebe, vorwiegend papillär, gelegentlich aber auch follikulär gebaut. Papillen stark verzweigt, von ein- bis mehrschichtigem Epithel überzogen. Epithelzellen teils kubisch, teils prismatisch, mit mässig reichlich eosinophilem Zytoplasma. Kerne vorwiegend oval, mit lockerem Chromatingerüst und meist prominentem Nukleolus. Vereinzelt Mitosen. Keine Psammomkörper. Um den Tumor breite, lymphozytär infiltrierte bindegewebige Septen (Abb. 1).

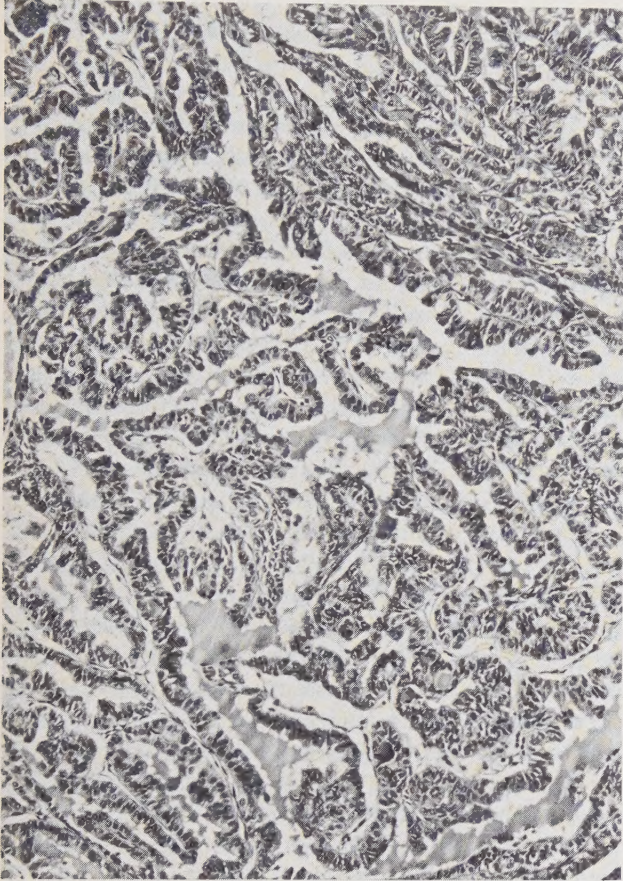


Abb. 1. Frau, 66jährig: papilläres Schilddrüsenkarzinom. Zufallsbefund bei operativer Revision der Halsgegend wegen Hyperparathyreoidismus (HP 4970/60, HE, 100×).

Bei Kongorot- und Thioflavinfärbungen kein Amyloid nachweisbar. Bei Versilberung nach Grimelius und immunhistochemisch mit Antikalzitonin sind weder im Tumor noch im Schilddrüsengewebe calcitoninhaltige Zellen zu sehen. Diese negativen Resultate sind allerdings mit Zurückhaltung zu interpretieren, da das Schilddrüsenresektat in Formalin fixiert worden war und nicht in Bouinscher Lösung. Das Fehlen nachweisbarer C-Zellen in der Restschilddrüse spricht nicht unbedingt für ein fixationsbedingtes Färberversagen. C-Zellen sind in der menschlichen Schilddrüse ungleichmässig verteilt; grössere Schilddrüsenbezirke können deshalb auch normalerweise frei von C-Zellen sein. Es handelt sich somit um ein typisches papilläres Schilddrüsenkarzinom ohne histochemische Besonderheiten.

Metastasen (HP 8663/62, 9972/62, 7476/63): Die Metastasen sind ganz ähnlich gebaut, das Tumorgewebe wächst ausgesprochen invasiv (Abb. 2).

Epithelkörperchenadenom (HP 9973/62). – Makroskopisch ein bohnergrosser Knoten von 22/9/9 mm Grösse. Oberfläche glatt, Schnittfläche homogen grau-bräunlich. Mikroskopisch vorwiegend

Trabekel, die nur durch Kapillaren getrennt werden. Die Tumorzellen entsprechen mittelgrossen, isomorphen, zum Teil hellen Hauptzellen, die in 2–4 Zellreihen angeordnet sind. Kerne kugelig, chromatinreich und basalständig. Gelegentlich auch drüsenähnliche Strukturen mit einschichtigen zylindrischen Epithelzellen, ferner scharf begrenzte Bezirke aus grösseren Zellen mit einem wasserklaren oder eosinophilen Zytoplasma. Der Knoten entspricht einem vorwiegend hauptzelligen Epithelkörperchenadenom (Abb. 3).

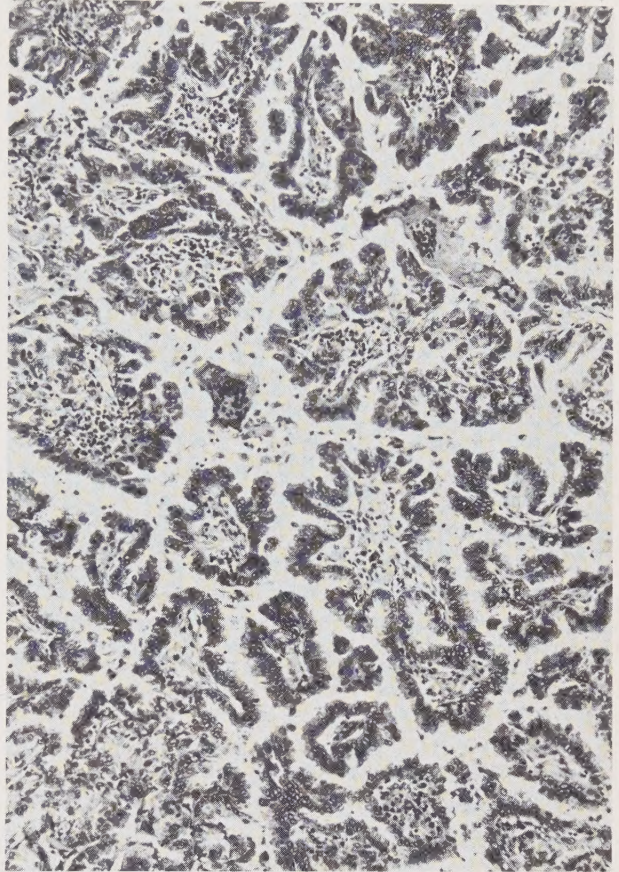


Abb. 2. Frau, jetzt 68jährig: Metastase des papillären Schilddrüsenkarzinoms in der rechten Supraklavikulargegend (HP 9972/62, HE, 100×).

Knochenbiopsie. – Die Schnitte aus dem Schädeldach (HP 8661/62) zeigen in bizarre Fragmente aufgelöste Spongiosa. Knochenbälkchen teils schlank, teils ziemlich breit, gelegentlich noch zu Gittern zusammengeschlossen. Konturen der Knochenbälkchen wellig. An zahlreichen Stellen tiefe Howshipsche Lakunen bis zur vollständigen Dissektion. Knochenbälkchen selbst deutlich zweigeschichtet, mit gut mineralisierter Innenschicht und breiter, die welligen Usuren ausglättender, kalziumarmer osteoider Aussenschicht. Über grosse Strecken Osteoid mit kubischen bis prismatischen Osteoblasten besetzt. In den Markräumen spindelzelliges fibröses Mark, das zum Teil dissezierend in die kleineren Knochenbälkchen eindringt. Diagnose: *dissezierende Fibroosteoklasie und Osteomalazie* des Schädeldachs.

Im Exziseat aus dem Beckenkamm (HP 8662/62) Spongiosa aus eher plumpen Knochenbälkchen mit welligen Konturen und einigen tiefen Howshipschen Lakunen. Knochenbälkchen in ganzer Breite gut mineralisiert. Die Markräume enthalten ein spindelzelliges fibröses Mark, das zum Teil dissezierend in die Knochenbälkchen einwuchert. Im Gegensatz zum Schädel findet man im Exziseat des Beckenkamms nur eine dissezierende Fibroosteoklasie ohne Osteomalazie.



Abb. 3. Frau, jetzt 68jährig: trabekuläres, vorwiegend hauptzelliges Epithelkörperchenadenom. Am oberen Bildrand Kapselrest erkennbar, am unteren Rand follikuläre Strukturen (HP 9973/62, HE, 100×).

Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und der Autopsiebefunde

Die beim Tode 70jährige Frau erkrankt in ihrem 66. Lebensjahr an einem primären Hyperparathyreoidismus mit Serumkalziumwerten bis 13,8 mg% und einem stenosierenden Duodenalgeschwür, ohne röntgenologisch nachweisbare Osteoporose oder Nephrokalzinose. Beim ersten operativen Eingriff kann kein Epithelkörperchenadenom gefunden werden, dagegen stösst man als Zufallsbefund auf ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, weshalb die Schilddrüse subtotal reseziert wird. Wegen Verdachts auf Magenkarzinom wird kurze Zeit später eine Magenresektion nach Billroth I vorgenommen, die aber kein Karzinom, sondern nur eine Narbenstenose des Pylorus aufdeckt. In der Folgezeit manifestiert sich die Skelettbeteiligung des Hyperparathyreoidismus besonders in Form einer Osteoporose des Schädeldachs mit Auflockerung der Tabula externa. Gut zwei Jahre nach der ersten Operation, im 68. Lebensjahr, wird die Halsgegend deshalb erneut operativ revidiert, wobei ein Epithelkörperchenadenom rechts oben und gleichzeitig ein Rezidiv des Schilddrüsenkarzinoms gefunden werden. Im gleichen Zeitpunkt wird eine Knochenbiopsie vorgenom-

men, die eine dissezierende Fibroosteoklasie und Osteomalazie ergibt. Nach Ausschaltung des Epithelkörperchenadenoms nimmt das Serumkalzium auf normale Werte ab, das Skelett remineralisiert sich. Ein weiteres Jahr später, im 69. Altersjahr, werden Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms aus der Supraklavikulär- und Axillargegend entfernt. 4 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome des Hyperparathyreoidismus stirbt die Patientin in ihrem 70. Altersjahr an einer Enzephalorrhagie infolge einer hühnereigrossen Hirnmetastase des Schilddrüsenkarzinoms.

Diskussion

Die bei ihrem Tode 70 Jahre alte Patientin zeigt in ihren vier letzten Lebensjahren eine eigenartige Verflechtung der Symptome eines primären Hyperparathyreoidismus bei vorwiegend hauptzelligem Epithelkörperchenadenom mit den Zeichen eines metastasierenden papillären Schilddrüsenkarzinoms. Das Schilddrüsenkarzinom führt zu rezidivierenden supraklavikulären und axillären Metastasen und einer hämorrhagischen Hirnmetastase mit tödlicher Blutung. Dem Hyperparathyreoidismus zuzuordnen sind das Epithelkörperchenadenom, die Hyperkalzämie, die Osteoporose besonders des Schädeldachs, das Duodenalgeschwür und wahrscheinlich auch die Cholelithiasis. Die eigenartige Kombination der parathyreogenen dissezierenden Fibroosteoklasie mit einer Osteomalazie kann vielleicht mit den Folgen der Magenresektion wegen des stenosierenden Duodenalgeschwürs erklärt werden. Verschiedene Grundumsatzbestimmungen ergeben erhöhte Werte, auch nach subtotaler Strumektomie. Weitere Hyperthyreosesymptome fehlen jedoch, so dass die Annahme eines gleichzeitigen Hyperthyreoidismus nicht gesichert erscheint. Hyperthyreosen bei Hyperparathyreoidismus sind allerdings schon mehrmals beobachtet worden [20, 28].

Kombinationen von Schilddrüsenkarzinomen mit Hyperplasien oder Adenomen der Epithelkörperchen wie in unserem Falle sind nicht selten. In der Regel handelt es sich beim Schilddrüsentumor aber um ein *medulläres* Schilddrüsenkarzinom. Epithelkörperchenveränderungen werden bei derartigen Karzinomen in 20–50% der Fälle gefunden [1, 2, 3, 5, 6, 7, 13, 14, 17, 18, 19, 23, 24, 27, 29, 31, 33]. Der grösste Teil dieser Fälle gehört in den Rahmen des Sipple-Syndroms, einer endokrinen Polyadenomatose mit medullären Schilddrüsenkarzinomen und Phäochromozytomen. KEISER u. Mitarb. [13] haben unter 25 Familienmitgliedern einer Sipple-Sippe mit medullären Schilddrüsenkarzinomen bei 11 Phäochromozytomen und bei 16 Epithelkörperchenveränderungen nachweisen können (9mal mit Hyperkalzämie und 5mal mit Hypophosphatämie).

Kombinationen eines *papillären* Schilddrüsenkarzinoms mit einem Epithelkörperchenadenom, wie bei unserer Patientin, werden dagegen viel seltener beob-

achtet. Immerhin sind in den letzten Jahren über 20 Fälle dieser Kombination bekanntgeworden [4, 5, 8, 15, 16, 22, 25, 26]. Schliesslich wurden ausnahmsweise auch andere histologische Typen von Schilddrüsenkarzinomen mit Epithelkörperchenveränderungen beobachtet [4, 9, 15, 16]. Zum Teil fehlen allerdings genaue histologische Beschreibungen des Schilddrüsenkarzinoms [12].

OGBURN und BLACK [22] haben wohl als erste über die *Kombination eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit Epithelkörperchenadenom* berichtet. Bei 3, d. h. 1,3% ihrer 230 Patienten, die wegen eines primären Hyperparathyreoidismus operiert wurden, fand man zusätzlich unerwartet ein papilläres Schilddrüsenkarzinom; umgekehrt wurde bei einem weiteren Patienten anlässlich der Strumektomie wegen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms zufällig ein Epithelkörperchenadenom entdeckt. RAMSDELL u. Mitarb. [26] teilen 3 weitere Fälle mit der gleichen Kombination mit; auch hier war ein Schilddrüsenkarzinom die Operationsindikation. ELLENBERG u. Mitarb. [4] berichten, dass bei 6 (7,8%) von 93 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus intraoperativ zufällig papilläre Schilddrüsenkarzinome festgestellt wurden, bei 1 Patienten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Später wurden noch weitere Einzelfälle veröffentlicht [5, 8, 12, 15, 16, 25].

Die Entstehung hyperplastischer Veränderungen der Epithelkörperchen bei Schilddrüsenkarzinomen ist noch umstritten. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom werden Zusammenhänge mit der abnormen Calcitoninbildung vermutet, da Calcitonin den Kalziumspiegel im Serum senkt und damit wahrscheinlich die Produktion von Parathormon anregt. MELVIN u. Mitarb. [21] fanden bei 11 Mitgliedern einer Familie das medulläre Schilddrüsenkarzinom nur auf Grund erhöhter Calcitoninwerte im Blut, wobei nach totaler Thyreoidektomie das Serumcalcitonin auf normale Werte absank. Histologisch hatten 9 dieser 11 Patienten eine Hyperplasie der Epithelkörperchen, 6 mit erhöhten Parathormonwerten im Serum, alle Patienten waren aber normokalzämisch. Das Vorkommen von Epithelkörperchenadenomen schliesst die Annahme eines adaptiven Vorgangs nicht aus, können doch Hyperplasien in autonome Epithelkörperchenadenome übergehen.

Bei papillären Karzinomen ist die Pathogenese der Epithelkörperchenhyperplasien oder -adenome immer noch unklar. Hier handelt es sich ja offenbar meist nicht einfach um einen adaptiven Prozess der Epithelkörperchen an einen primären Schilddrüsentumor, sondern um einen klinisch in der Regel im Vordergrund stehenden Hyperparathyreoidismus, bei dem das papilläre Schilddrüsenkarzinom erst als Zweitkrankheit gefunden wird. Man vermutet deshalb, dass die chronische Hyperkalzämie bei primärem Hyperparathyreoidismus die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms begünstigt [4]. Tatsächlich ist die Häufigkeit

proliferativer Schilddrüsenveränderungen im Sinne einer Struma bei 25–50% der Patienten mit einer Epithelkörperchenhyperplasie ungewöhnlich gross [4, 10, 12]. Schon 1935 berichtete HELLWIG [11] und später auch TAYLOR [30], dass Ratten mit einer kalziumreichen und jodarmen Diät eine kolloidreiche Struma entwickeln, sichere Übergänge in Karzinom konnten jedoch nicht beobachtet werden. Andere Autoren vermuten dagegen, dass den papillären Schilddrüsenkarzinomen und den Epithelkörperchenadenomen eine gemeinsame Noxe zugrundeliegt, oder sie betrachten diese Kombination als Variante einer Polyadenomatose [25]. In diesem Zusammenhang ist der Bericht von WARNER [32] über 2 Fälle mit der Kombination von papillärem Schilddrüsenkarzinom und Phäochromozytom besonders interessant. Bei einem dieser Patienten bestanden zusätzlich noch ein Glioblastoma multiforme und ein Epithelkörperchenadenom, beim zweiten ist 20 Jahre vor dem Tode ein zystisches zerebelläres Astrozytom entfernt worden. Die Vermutung, dass papilläre Karzinome wie medulläre Karzinome eine endokrine Aktivität mit direkter oder indirekter Wirkung auf die Epithelkörperchen haben könnten, ist bisher nicht bestätigt worden. Auch in unserem Fall ist es nicht gelungen, Calcitonin im Schilddrüsentumor nachzuweisen.

Ist die Ursache dieser eher seltenen Kombination eines papillären Schilddrüsenkarzinoms mit Hyperparathyreoidismus noch unklar, so ist die Kenntnis dieser Krankheitsbilder doch nicht unwichtig, denn der früh erkannte primäre Hyperparathyreoidismus und das papilläre Schilddrüsenkarzinom können mit Erfolg behandelt werden. Bei jeder Epithelkörperchenrevision wegen eines klinisch nachgewiesenen Hyperparathyreoidismus sollte auch die Schilddrüse intraoperativ sorgfältig untersucht werden. Andererseits muss bei Patienten mit sicherem oder fraglichem Schilddrüsenkarzinom an die Möglichkeit der Kombination mit einem primären Hyperparathyreoidismus gedacht werden.

- 1 Block M. A., Horn R. C., Miller J. M., Barret J. L. und Brush B. E.: Familial medullary carcinoma of the thyroid. *Ann. Surg.* 166, 403–412 (1967).
- 2 Catalona W. J., Engelmann K., Ketchman A. S. und Hammond W. G.: Familial medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid adenoma (Sipple's syndrome). *Cancer (Philad.)* 28, 1245–1254 (1971).
- 3 Cushman P.: Familial endocrine tumors. *Amer. J. Med.* 32, 352–360 (1962).
- 4 Ellenberg A. H., Goldmann L., Gordan G. S. und Lindsay S.: Thyroid carcinoma in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 51, 708–717 (1962).
- 5 Fields M. L. und Burkett L. L.: Multiple endocrine and metabolic disease syndrome. *J. Amer. med. Ass.* 188, 321–323 (1964).
- 6 Finegold M. J. und Haddad J. R.: Multiple endocrine tumors. *Arch. Path.* 76, 449–455 (1963).
- 7 Gonzales-Licea A., Hartmann W. H. und Yardley J. H.: Medullary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. clin. Path.* 49, 512–520 (1968).
- 8 Hajjar E. T., Salti B. Ch. und Salti I. S.: The coexistence of

- parathyroid and thyroid disease. *J. méd. liban.* 26, 241–245 (1973).
- 9 Headley R. und Sawyer C. G.: Protein manifestations of hyperparathyroidism. *N. C. med. J.* 19, 479 (1959).
 - 10 Heimann P., Nilsson O. und Hansson G.: Parathyroid and thyroid disease II. Thyroid disease connected with hyperparathyroidism. *Acta chir. scand.* 136, 143–146 (1970).
 - 11 Hellwig C. A.: Thyroid adenoma in experimental animals. *Amer. J. Cancer* 23, 550–555 (1935).
 - 12 Kaplan L., Katz A. D., Ben-Isaac C. und Massry S. G.: Malignant neoplasm and parathyroid adenoma. *Cancer (Philad.)* 28, 401–407 (1971).
 - 13 Keiser H. R., Bearen M. A., Doppman J., Wells S. und Buja M.: Sipple's syndrome: medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease. *Ann. intern. Med.* 78, 561–579 (1973).
 - 14 Khairi M. R. A., Dexter R. M., Burzynski N. J. und Jonston C. C.: Mucosal neuroma, pheochromocytoma, and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. *Medicine (Baltimore)* 54, 89–112 (1975).
 - 15 Kremenz E. T., Race J. L., Sternberg W. H. und Hawley W. D.: Parathyroid adenoma: problems in diagnosis and management. *Ann. Surg.* 165, 681–696 (1967).
 - 16 Laing V. O., Frame B. und Block M. A.: Associated primary hyperparathyroidism and thyroid lesions. *Arch. Surg.* 98, 709–712 (1969).
 - 17 MacGillivray J. B. und Anderson C. J. B.: Medullary carcinoma of the thyroid with parathyroid adenoma and hypercalcaemia. *J. clin. Path.* 24, 851–855 (1971).
 - 18 Manning P. C., Molnar G. D., Black B. M., Priestley J. T. und Woolner L. B.: Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally. Report of a case. *New Engl. J. Med.* 268, 68–72 (1963).
 - 19 Markey W. S., Ryan W. G., Economon S. G., Sizemore G. W. und Arnaud C. D.: Familial medullary carcinoma and parathyroid adenoma without pheochromocytoma. Report of two cases. *Ann. intern. Med.* 78, 898–901 (1973).
 - 20 Maurer W., Walser A. und Gloor F.: Hypophysenadenoma, Hyperparathyreoidismus und Hyperthyreose. *Schweiz. med. Wschr.* 96, 536–542 (1966).
 - 21 Melvin K. E. W., Tashjian A. H. und Miller H. H.: Studies in familial thyroid cancer. *Clin. Res.* 19, 561 (1971).
 - 22 Ogburn P. L. und Black B. M.: Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid. *Proc. Mayo Clin.* 31, 295–298 (1956).
 - 23 Paloyan E., Scann A., Strauss F. H., Pickelman J. R. und Paloyan D.: Familial pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and parathyroid adenomas. Report of a case. *J. Amer. med. Ass.* 214, 1443–1447 (1970).
 - 24 Pearson K. D., Wells S. A. und Keiser H. R.: Familial medullary carcinoma of the thyroid, adrenal pheochromocytoma, and parathyroid hyperplasia. *Radiology* 107, 249–256 (1973).
 - 25 Rampon S., Mercier R., Plagne R., Sauvezie B. und Gaillard G.: Hyperparathyroidisme primitif par adénome parathyroïdien et cancer calcifié de la thyroïde. *Rev. Rhum.* 36, 41–46 (1969).
 - 26 Ramsdell J. A., Black B. M., Woolner L. B. und Keating F. R. jr.: Tumors of the parathyroid glands found incidentally during surgical procedures. *Surg. Gynec. Obstet.* 111, 451–456 (1960).
 - 27 Sarosi G. und Doe R. P.: Familial occurrence of parathyroid adenomas, pheochromocytoma, and medullary carcinoma of the thyroid with amyloid stroma (Sipple's syndrome). *Ann. intern. Med.* 68, 1305–1309 (1968).
 - 28 Siebenmann R. E., Steiner H. und Uehlinger E.: Die pathologische Morphologie der endokrinen Regulationsstörungen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VIII, 1. Teil, S. 441–446. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1971.
 - 29 Steiner A. L., Goodman A. D. und Powers S. R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine (Baltimore)* 47, 371–409 (1968).
 - 30 Taylor S.: Calcium as a goitrogen. *J. clin. Endocr.* 14, 1412–1422 (1954).
 - 31 Urbanski F. X.: Medullary thyroid carcinoma, parathyroid adenoma, and bilateral pheochromocytoma. *J. chron. Dis.* 20, 627–636 (1967).
 - 32 Warner T. F.: Rare combinations of multiple primary tumors: report of two cases. *J. Irish med. Ass.* 66, 665–669 (1973).
 - 33 Wolf L. M., Dubuisson M., Schrub J. Cl., Métayer J. und Laumonier R.: Syndrome de Sipple associé à des adénomes hypophysaires et parathyroïdiens. *Ann. Endocr. (Paris)* 33, 455–463 (1972).

Curriculum vitae

Am 16. März 1947 wurde ich in Bern als Sohn von Dr. Enrico Uehlinger, Arzt, und Elisabeth Sommer geboren. Die Primar- und Sekundarschule besuchte ich in Locarno, das Gymnasium in Lugano, wo ich 1966 die Maturitätsprüfung Typ B bestand. Im Herbst 1966 begann ich das Medizinstudium in Lausanne, wo ich das 1. und 2. propädeutische Examen ablegte. Die klinischen Studien machte ich in Zürich und schloss sie im Frühjahr 1973 mit dem Staatsexamen ab. Seither bin ich als Assistent am Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich tätig.

